

В. О. Артеменко, Л. М. Ена, П. П. Чаяло

*Государственное учреждение "Институт геронтологии
им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины", 04114 Киев*

СТАРЕНИЕ И РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН- АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА (обзор литературы)

Показано, что традиционные представления о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в физиологии и патологии регуляции артериального давления, сосудистого тонуса, калиево-натриевого баланса существенно расширились: установлено ее влияние на воспаление, иммунитет, оксидативный стресс, повреждение тканей, апоптоз, фиброз, ангиогенез. РААС имеет непосредственное отношение к старению, формированию ускоренного его фенотипа, реализующегося в том числе за счет развития возрастзависимой патологии. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что фармакологическая блокада РААС, элиминация рецепторов AP_{1a} способствуют увеличению продолжительности жизни; при этом механизмы реализации пролонгации во многом идентичны калорийно ограниченному питанию. Участие РААС в патогенезе возрастзависимой патологии не ограничивается заболеваниями гипертензивного и атеросклеротического характера, но имеет непосредственное отношение к нейро-дегенеративным болезням (паркинсонизм, болезнь Альцгеймера), старческой остеопении и саркопении. В связи с этим манипуляции, приводящие к снижению активности РААС, можно рассматривать как путь профилактики и лечения возрастзависимой патологии, а также пролонгирования жизни.

Ключевые слова: старение, ренин, ангиотензин, альдостерон.

В начале 90-х годов прошлого столетия стало очевидным, что влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) не ограничивается, как первоначально представлялось, водно-солевым обменом и системной гемодинамикой, артериальным давлением (АД). Параллельно с расширением знаний о структуре, многогранности влияний РААС упорчивались позиции ее блокаторов — ингибиторов АПФ (иАПФ), бло-

каторов рецепторов АП (БРА), прямых ингибиторов ренина — как средств первой линии в лечении артериальной гипертензии (АГ). Стремительно расширялся список нозологий, в лечении которых перво-степенную роль играли именно блокаторы РААС. При хронической сердечной недостаточности (ХСН) они доказали правомочность пересмотра ее концептуальной и лекарственной парадигмы. Доказательная база о способности рамиприла и периндоприла улучшать прогноз больных со стабильной стенокардией нашла отражение в соответствующих рекомендациях. При том что перво-степенную роль в профилактике повторных инсультов играет собственно снижение АД, очевидно, что наиболее существенное снижение риска не только инсульта, но и общей смертности достигается сочетанным использованием диуретиков и ингибитора АПФ.

В настоящее время стало очевидным, что многостороннее участие РААС в процессах развития, выживания и, напротив, старения и формирования патологии определяет и многочисленность плеiotропных влияний ее ингибиторов, независимых от антигипертензивного действия и емко укладываемых в англоязычной литературе в слово *"beyond"* [10, 60]. Эти свойства определяют возможность воздействия на патологию гипертензивного и атерогенного генеза, гормонального генеза (осложнения сахарного диабета), декомпенсацию сердца вне зависимости от первичного этиологического фактора, нарушения ритма сердца, в частности предупреждении развития фибрилляции предсердий. Более того, они полезны не только при сердечно-сосудистой патологии. В частности, эффект "психического благополучия" имеют препараты этой группы (ангиотензин и альдостерон), являясь предпочтительными при лечении гипертензивных лиц с депрессиями. Влияния на костно-мышечную систему могут быть полезными с точки зрения профилактики и лечения саркопении и остеопении [9, 30]. Имеются сообщения о возможном значении этой группы препаратов для профилактики деменции не только сосудистого, но и альцгеймеровского типа [16, 27, 42]. И, вне всякого сомнения, блокаторы РААС вне конкуренции для предотвращения и замедления развития почечной недостаточности [60].

Что же объединяет эту значительную группу нозологий с точки зрения гериатрии? Это возрастзависимые заболевания, т. е. именно те виды патологии, заболеваемость которыми драматически возрастает в позднем онтогенезе и патогенез которых самым тесным образом сплетен с механизмами такого универсального процесса, как старение.

Возрастные изменения РААС

Ранние представления об изменениях с возрастом РААС и их месте в развитии возрастной патологии подверглись кардинальному переосмыслению. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований, неоднозначно свидетельствовавшие о снижении активности ренина плазмы (АРП) крови, сформировали устоявшиеся на многие годы взгляды на РААС как систему, физиологическая и патофизиологическая роль которой с возрастом уменьшается [5].

Впоследствии было установлено, что феномен возрастного снижения циркулирующего ренина не отражает сущность возрастной перестройки РААС.

Снижение активности системной АРП в позднем онтогенезе установлено как у животных, так и у человека. Уменьшается содержание ренина в клетках юкстагломерулярного аппарата, снижается уровень рениновой *mRNA*, высвобождение ренина в ответ на разнообразные стимулы, плазменная концентрация как ренина, так и ангиотензина II (АII) [1, 4, 30, 50, 57]. На сегодняшний день не новыми являются данные о тканевой РАС и дифференцированной регуляции циркулирующей и тканевой, прежде всего ренальной РАС [35]. В противоположность плазменной, концентрация АII в почках, канальцевой жидкости, моче старых животных растет [57]. Подобные "ножницы" — снижение концентрации АII в крови и, напротив, рост в тканях — обусловлены разными явлениями. Одно из наиболее значимых — повышение при старении уровня систолического АД, закономерно приводящее к снижению высвобождения юкстагломерулярным аппаратом ренина вследствие ослабления барорецепторного рефлекса [35].

Вместе с тем, о значении иных механизмах активации локального синтеза компонентов РААС свидетельствует повышение уровня АII у старых крыс линии *Fischer 344*, у которых отсутствует возрастзависимый рост АД [24]. Повышенное содержание АII в почках может быть связано с такими факторами, как реализуемое через рецепторные механизмы захватывание пептида, локальный синтез ренина в канальцевой системе [51]. На независимый от системных механизмов локальный синтез ренина в почках оказывает значительное влияние как гиперфильтрация, так и снижение скорости фильтрации при утрате нефронов. Почечная ткань далеко не единственная, где с возрастом повышается генерация АII — она растет в тромбоцитах, сосудистой стенке, эндотелии, глии мозга [1, 57].

АII может образовываться в тканях иными путями, в т. ч. неферментативным, минуя АПФ. В альтернативных тканевых путях генерируется около 40 % общего пула АII [40]. Их активация ответственна, например при длительном лечении пациентов с ХСН за феномен выскальзывания супрессии синтеза альдостерона от блокаторов РААС.

У старых животных повышается вазоконстрикторная реакция на АII, что может, в частности, быть объяснено повышением плотности рецепторов АII в ответ на снижение РААС циркулирующей крови [29, 57]. Каким образом трактовать возрастную перестройку РААС — в какой мере отражает она некий адаптивный процесс, способствующий поддержанию гомеостаза и гемодинамики в условиях многочисленных изменений морфологии, метаболизма, функции, несет ли исключительно патологическую нагрузку или, представляет микст первого и второго? Если в раннем онтогенезе созидательная роль РААС очевидна, а ее угнетение сопряжено с пороками развития плода, если она важна в молодом и зрелом возрасте как центральная система, ответственная не только за поддержание гемодинамики, водно-солевого баланса, но и за

развитие и обновление органов и тканей, то к старости акценты смещаются. Многочисленные эффекты, присущие РААС (влияние на иммунный ответ, процессы воспаления, клеточного роста, пролиферации др.) непосредственно участвуют в физиологическом старении.

РААС и старение

Улучшение параметров почечных функций под влиянием блокаторов РААС ожидаемо и закономерно в условиях лечения гипертензивных лиц и в экспериментальных моделях гипертензии. Но принципиально важным является то, что и у нормотензивных животных использование ингибиторов АПФ и БРА также оказывает протективное влияние. С возрастом развивается гломерулосклероз, драматически снижается число нефронов и, как результат, у 70-летнего человека их практически в 2 раза меньше, нежели у 20-летнего. При этом ухудшается функция почек — замедляется скорость гломерулярной фильтрации. Установлены благоприятные эффекты блокады РААС в отношении возрастных изменений почечной структуры и функции: уменьшаются явления гломерулосклероза, отложения коллагена, снижается гломерулярное давление и протеинурия [3, 22, 23]. У упоминавшихся крыс линии *Fischer* 344, у которых нет повышения АД с возрастом, но имеется инсулиновая резистентность и поражение почек, при 1-годичном использовании БРА *L* 158,809 не только снижается выработка почками АП, но и отсутствует возрастная рост уровня инсулина, лептина, глюкозы, протеинурии, массы тела при количественно одинаковом по сравнению с контролем снижении АД [24]. У крыс линии *Wistar* с продолжительностью жизни около 24 мес (наиболее признанной модели для изучения старения) результаты 22-месячного (начиная с двухмесячного возраста) использования лосартана или эналаприла выразились в менее выраженном фиброзе сердца и почек, большем числе митохондрий, сопровождаемом улучшением функционального состояния мозга — памяти и способности к обучению [2, 21, 32].

Многопланово участие РААС в регуляции гомеостатических процессов, в том числе сопряженных с развитием метаболического синдрома. При изучении влияния длительного применения ингибитора АПФ эналаприла у взрослых нормотензивных крыс линии *Wistar*, находившихся на стандартной и гиперлипидемической диете, установлено снижение потребления пищи, массы тела и уровня лептина в сыворотке крови по сравнению с контролем. Ингибирование АПФ в жировой ткани вело к росту экспрессии *PPAR*, адипонектина, гормончувствительной липазы, синтетазы жирных кислот, каталазы и супероксиддисмутазы, сопровождалось увеличением продолжительности жизни. По мнению авторов, в основе геропротекторного эффекта эналаприла лежит модулирующее влияние ингибирования АПФ на метаболизм жировой ткани и снижение массы тела [52].

На культуре гломерулярных мезенгиальных клеток человека было показано, что добавление в среду АП сопряжено с уменьшением длины теломер, остановкой деления клеток, ростом экспрессии *P53* и *P21* по

сравнению с контролем, в то время как добавление БРА лосартана оказывает тормозящее влияние на укорочение теломер и старение клетки [20].

О том, что РААС имеет непосредственное отношение к продолжительности жизни, свидетельствуют результаты исследований на мышах, лишенных рецепторов $АП_{1a}$. В то время как на 29 месяце все их дикие сородичи вымерли, 85 % особей экспериментальной группы выжило, и у выживших длительность жизни оказалась на 5 мес больше. Морфологические исследования тканей диких мышей и мышей, лишенных рецепторов $АП_{1a}$, в сопоставимые сроки жизни показали меньшую выраженность фиброза миокарда, атеросклеротических (в 2 раза) изменений аорты. В клетках проксимальных почечных канальцев число митохондрий у 29-месячных опытных мышей оказалось сопоставимым с 2-месячными контрольными животными. Установлено ограничение при элиминации рецепторов $АП_{1a}$ оксидативного повреждения миокарда, аорты, почек (оцениваемое по экспрессии нитротирозина). Исследователями было также установлено, что увеличение продолжительности жизни, подобно тому как это имеет место при калорийно ограниченном питании, связано с увеличением экспрессии генов *Nampt* и *Sirt3*, сопряженных с долголетием [7]. Основываясь на результатах ряда исследований и данных выше приведенной работы, акцентируем на том, что если АП действует через рецепторы I типа как медиатор нормального процесса старения, усиливая оксидативное повреждение митохондрий и нарушая их функцию, то звено АП/рецептор $АП_I$ можно рассматривать как мишень для терапевтического воздействия с целью пролонгирования жизни [10].

Хорошо известны первичные эффекты АП — повышенная генерация реактивных форм кислорода (РФК) и активация редокс-чувствительного сигнального каскада [58]. АП, связываясь со своим рецептором I типа, стимулирует выработку супероксидрадикала (активация $NAD(P)H$ НАДФ-оксидазы) [26, 34] и разоблачает эндотелиальную NO-синтазу (*eNOS*). Одновременное повышение генерации NO и супероксидрадикала соответственно с образованием реактивных нитросоединений (в частности, пероксинитрита) снижают биодоступность NO [39, 47].

Гиперактивность РААС, как это имеет место при АГ [49], сахарном диабете [54], а также в процессе старения, приводит к оксидации клеточных структур и повреждению тканей [13, 44]. АП, стимулируя продукцию РФК в митохондриях, подавляет энергетический метаболизм [19, 32]. Это сопровождается экспрессией сосудистых клеточных молекул адгезии-1 (важного цитокина, вовлеченного в патогенез атерогенного повреждения сосудистой стенки [48]), а также снижением биодоступности NO [19]. Установлена связь между ростом митохондриальной продукции РФК под воздействием АП и развитием гипертрофии миокарда, эндотелиальной дисфункции [62], в значительной мере реализуемым через митохондриальный *p66Shc* [25]. Применение БРА лосартана у спонтанно гипертензивных крыс предотвращало развитие с возрастом

изменений в почечных митохондриях продукции H_2O_2 , мембранного потенциала, содержания разобщающего белка (*UCP-2*), активности *Mn*-супероксиддисмутазы, митохондриальной *NOS*, цитохромоксидазы [17]. У крыс с диабетом ингибитор АПФ каптоприл увеличивал продукцию энергии в митохондриях сердца [11, 46]. Влияние блокады РААС на возрастные изменения может реализоваться через систему сиртуинов, из которых *Sirt3* имеет непосредственное отношение к продолжительности жизни [15]. Одним из путей реализации супрессорного влияния АП на энергетический метаболизм в митохондриях рассматривается нарушение цитоскелета и/или организации экстрацеллюлярного матрикса, где важную роль связующего звена между РААС, нарушением цитоскелета и экстрацеллюлярного матрикса, энергопродукции в митохондриях отводится *TGF-β1* [14].

Калорийно ограниченное питание и блокада РААС

Калорийно ограниченное питание и блокада РААС — два воздействия, реально увеличивающие продолжительность жизни в эксперименте и вызывающие сходные явления:

- отстрочивают развитие возрастзависимой патологии — АГ, сахарного диабета, атеросклероза, нефросклероза, рака;
- увеличивают температуру тела и снижают массу тела;
- снижают в плазме крови уровень инсулинподобного фактора роста (*IGF-1*);
- снижают в плазме крови уровень глюкозы, инсулина;
- повышают чувствительность тканей к инсулину;
- уменьшают оксидацию белков, липидов, ДНК;
- уменьшают в митохондриях продукцию H_2O_2 , повышают экспрессию *UCP-2* и *up*-регуляцию сиртуинов [15].

Рецепторы *PPAR*, регулирующие гены и ответственные за метаболизм липидов и энергетический гомеостаз, обсуждаются как звено, определяющее сходные эффекты калорийно ограниченного питания и блокады РААС [8]. С возрастом экспрессия *PPARα* и *PPARγ* снижается [45]. Известно, что активация *PPARα* ведет к экспрессии генов, ответственных за такие функция митохондрий, как захват, активация и β-окисление жирных кислот, а также генов, кодирующих выработку антиоксидантных ферментов — *Mn*-супероксиддисмутазы и каталазы [61]. *PPARγ*, широко представленные в жировой ткани, ответственны за дифференциацию адипоцитов, депонирование жиров, чувствительность тканей к инсулину [53, 56]. Неметаболические эффекты рецепторов *PPAR* включают регуляцию тканевого воспаления, гипертрофии, оксидативного стресса, ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса, клеточного цикла, ангиогенеза [37]. Установлено, что в условиях калорийно ограниченного питания происходит генерализованная активация рецепторов *PPAR*, резко замедляются темпы их возрастного снижения [45]. С активацией *PPAR* при рестриктивном питании ассоциируется уменьшение оксидативного стресса в связи с модуляцией экспрессии *UCP*, увеличивается активность транскрипционных факторов *FOXO*,

ответственных за резистентность к стрессу, подавляется транскрипция провоспалительного *NF-κB* [41]. *PPARγ* активирует ген *klotho* и соответственно препятствует развитию гломерулосклероза [63].

Сходные эффекты демонстрирует и блокада РААС. Способность активировать как *PPARα*, так и *PPARγ* была установлена для ингибитора АПФ эналаприла, а также таких БРА, как ирбесартан и телмисартан, в то время как лосартан проявлял избирательность — активировал исключительно *PPARγ* [12, 13, 55, 59].

При обсуждении общих механизмов антистарения, реализуемых при калорийно ограниченном питании и в условиях блокады РААС, акцентируется внимание на их многостороннее влияние на функцию митохондрий, реализуемую главным образом через активацию *PPAR* [15]. Большинство исследований по влиянию блокады РААС на процессы старения были проведены на грызунах. Остается открытым вопрос: в какой мере они могут быть экстраполированы на человека?

РААС и возрастзависимая патология

В настоящем обзоре не обсуждается связь между РААС и сердечно-сосудистой патологией гипертензивного и атеросклеротического генеза, поскольку она достаточно изучена, а результаты доказательной медицины в отношении блокаторов РААС нашли отражение в многочисленных руководствах (международных и национальных) по профилактике и лечению АГ, ИБС, ХСН, фибрилляции предсердий, повторного инсульта. Тем не менее, необходимо подчеркнуть, что РААС в значительной мере ответственна за сосудистое старение, базис для развития возрастзависимой сосудистой и ассоциированной с ней патологии; ее эффекторы — АП и альдостерон — оказывают синергическое влияние через геномные и множественные сигнальные механизмы [37]. Как физиологическое, так и патологическое влияние компонентов РААС на такие процессы, как воспаление, иммунитет, оксидативный стресс, повреждение тканей, апоптоз, ангиогенез имеют непосредственное отношение к старению, формированию ускоренного его фенотипа [6]. В фундаментальных механизмах старения и связанной с ним патологии исключительная роль отводится митохондриям — не только как энергопродуцирующей органелле, обеспечивающей ключевые клеточные функции, но чьи белки и промежуточные продукты метаболизма участвуют в многочисленных процессах, происходящих в клетках. Влиянием блокаторов РААС на метаболизм в митохондриях в значительной мере можно объяснить их благоприятное влияние не только на старение экспериментальных животных, но и исходы гипертензивных и атеросклеротических заболеваний сердца и сосудов, диабета [15].

Патогенез болезни Альцгеймера до настоящего времени остается не совсем ясным. Интерес в контексте этой нейродегенеративной патологии к РААС определяется ее физиологической ролью в мозге — в процессах нейрональной пластичности, памяти и способности к обучению. В экспериментальной модели болезни Альцгеймера с введением крысам бета-амилоида установлено повышение активности мозгового АПФ по

сравнению с контролем, что коррелировало со степенью отложения амилоида, снижением числа нормальных нейронов, способности к обучению. В группе крыс, леченных ингибитором АПФ периндоприлом, напротив, уменьшалось отложение амилоида, число дегенеративно неизмененных нейронов было увеличено почти вдвое, способность к обучению росла (количество повторяемых электрических стимулов для формирования рефлекса избегания снижалось на 20 %), замедлялись темпы возрастного снижения памяти. Таким образом, активация мозговой РААС является значимым компонентом патогенеза болезни Альцгеймера, ингибирование мозгового АПФ уменьшало выраженность дегенеративных изменений и функциональных нарушений [27]. Клинические исследования показали, что ингибиторы АПФ, проникающие через гематоэнцефалический барьер, не только снижают риск развития болезни Альцгеймера у пожилых гипертензивных лиц, но и замедляют скорость утраты когнитивных функций при легкой или умеренной ее формах [42]. Хорошо известна роль АГ в развитии деменции не только сосудистого, но и Альцгеймеровского типа; вот почему так важна протективная роль антигипертензивной терапии для сохранения когнитивных функций. Анализ 5 исследований пациентов в возрасте старше 60 лет (*Syst-Eur, PROGRESS, SHEP, SCOPE, HYVET-COG*) продемонстрировал существенные отличия во влиянии различных ангиогипертензивных препаратов на мнестические функции и риск развития деменции; полученные результаты часто носили конфликтный характер. Тем не менее, опираясь на результаты экспериментальных и клинических исследований, авторы утверждают, что блокада РААС оказывает ретардирующее действие на снижение когнитивных функций при деменции сосудистого и альцгеймеровского типов, и что нужны специально спланированные исследования для ответа на вопрос, действительно ли это так, и в какой мере можно повлиять на возрастное снижение когнитивных функций [28].

РААС имеет непосредственное отношение и к развитию другой, сопряженной со старением, нейродегенеративной патологии — синдрому Паркинсона. В этом аспекте интересны взаимоотношения допамина и АП, которые являются антагонистами не только в почечной, но и в мозговой ткани — в стриатум и субстанции nigra. В этих локусах депляция допамина ведет к росту активности тканевой РААС. Последствия этой активации сопряжены со стимуляцией НАДН-оксидазы, развитием оксидативного стресса, воспаления в микроглии, что сопряжено с дальнейшей прогрессивной утратой допаминергических нейронов. С возрастом, который является наиболее мощным фактором риска паркинсонизма, наблюдаемое повышение активности РААС сопровождается одновременной активацией НАДН-комплекса, ростом провоспалительных цитокинов: эти процессы тормозились при использовании БРА [36].

Снижение с возрастом функционального статуса, формирование старческой немощности (*frailty*) определяются выраженными изменениями структуры тела — снижением массы мышечной ткани (саркопения) и,

напротив, увеличением жировой. Блокаторы РААС оказывают отчетливое влияние на эти процессы. Анализ влияния различных антигипертензивных средств на мышечную силу и физическую активность (скорость ходьбы) после 3-летнего наблюдения когорты лиц, участвующих в исследовании *WHAS (Womens Health and Aging Study)*, показал неоспоримые преимущества блокаторов РААС [43]. В поперечном *Health ABC Study (Health, Aging and Body Composition Study)* у лиц в возрасте 70–79 лет прием ингибиторов АПФ по сравнению бета-блокаторами, диуретиками и кальциевыми антагонистами ассоциировал с большей мышечной массой нижних конечностей [18].

Таким образом, взгляд на роль РААС в физиологии и патологии претерпел существенные изменения. Традиционные представления о влиянии ее компонентов (главным образом ангиотензина) на регуляцию АД, сосудистого тонуса, калиево-натриевого баланса расширились. Ее эффекты распространяются на такие процессы, как воспаление, иммунитет, оксидативный стресс, повреждение тканей, апоптоз, фиброз, ангиогенез, имеют непосредственное отношение к старению, формированию ускоренного его фенотипа, реализующегося в том числе за счет развития возрастзависимой патологии. Экспериментальные исследования свидетельствуют, что фармакологическая блокада РААС, элиминация рецептора АП_{1a} способствуют увеличению продолжительности жизни, при этом механизмы реализации пролонгации во многом идентичны калорийно ограниченному питанию. Участие РААС в патогенезе возрастзависимой патологии не ограничивается заболеваниями гипертензивного и атеросклеротического характера, но имеет непосредственное отношение к нейро-дегенеративным болезням (паркинсонизм, болезнь Альцгеймера), старческой остеопении и саркопении. В связи с этим манипуляции, приводящие к снижению активности РААС, можно рассматривать как путь пролонгирования жизни, профилактики и лечения возрастзависимой патологии в широком контексте.

Список использованной литературы

1. *Anderson S.* Ageing and the renin-angiotensin system // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1997. — **12**. — P. 1093–1094.
2. *Basso N., Cini R., Pietrelli A.* et al. Protective effect of long-term angiotensin II inhibition // *Am. J. Physiol.* — 2007. — **293**. — P. 1351–1358.
3. *Basso N., Paglia N., Stella I.* et al. Protective effect of the inhibition of the renin-angiotensin system on aging // *Regul. Pept.* — 2005. — **128**. — P. 247–252.
4. *Baylis C., Corman B.* The aging kidney: insights from experimental studies // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — **9**, № 4. — P. 699–709.
5. *Belmin J., Levy B. I., Michel J. B.* Changes in renin-angiotensin-aldosterone axis in later life // *Drugs Ageing.* — 1994. — **5**, № 5. — P. 391–400.
6. *Benigni A., Cassias P., Remuzzi G.* Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunity and aging // *EMBO Mol. Med.* — 2010. — **2**. № 7. — P. 247–257.
7. *Benigni A., Corna D., Zoja C.* et al. Disruption of Ang II type 1 receptors promotes longevity in mice // *J. Clin. Invest.* — 2009. — **119**, № 3. — P. 524–530.

8. *Berger J. P., Akiyama T. E., Meinke P. T.* PPARs: therapeutic targets for metabolic disease // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2005. — **26**. — P. 244–251.
9. *Carter C. S., Groban L.* Role of the renin–angiotensin system in age-related sarcopenia and diastolic dysfunction // *Aging health.* — 2008. — **4**. № 1. — P. 37–46.
10. *Cassis P., Conti C., Remuzzi G.* et al. Angiotensin receptor as determinants of life span // *Pflugers. Arch.* — 2010. — **459**, № 2. — P. 325–332.
11. *Chen G., Lin L. X., Zhuang W. T.* et al. Effects of captopril on myocardial tissue energy metabolism and inflammation in rats with diabetic cardiomyopathy // *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* — 2004. — **24**. — P. 827–831.
12. *Clasen R., Schupp M., Foryst-Ludwig A.* et al. PPAR γ -activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin // *Hypertension.* — 2005. — **46**. — P. 137–143.
13. *da Cunha V., Tham D. M., Martin-McNulty B.* et al. Enalapril attenuates angiotensin II-induced atherosclerosis and vascular inflammation // *Atherosclerosis.* — 2005. — **178**. — P. 9–17.
14. *de Cavanagh E. M., Ferder M., Inserra F.* et al. Angiotensin II, mitochondria, cytoskeletal, and extracellular matrix connections: an integrating viewpoint // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2009. — **296**. — P. 550–558.
15. *de Cavanagh E. M., Inserra F., Ferder L.* Angiotensin II blockade: a strategy to slow ageing by protecting mitochondria? // *Oxford J. Med. Cardiovasc. Res.* — 2001. — **89**, № 1. — P. 31–40.
16. *de Cavanagh E. M., Inserra F., Ferder M.* et al. From mitochondria to disease: role of the rennin-angiotensin system // *Am. J. Nephrol.* — 2007. — **27**, № 6. — P. 545–553.
17. *de Cavanagh E. M., Toblli J. E., Ferder L.* et al. Renal mitochondrial dysfunction in spontaneously hypertensive rats is attenuated by losartan but not by amlodipine // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2006. — **290**. — P. 1616–1625.
18. *Di B. M., van de Poll-Franse L. V., Onder G.* et al. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the Health, Aging and Body Composition Study // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2004. — **52**, № 6. — P. 961–966.
19. *Doughan A. K., Harrison D. G., Dikalov S. I.* Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction // *Circ. Res.* — 2008. — **102**. — P. 488–496.
20. *Feng X., Wang L., Li Y.* Changes of telomere length in angiotensin -II-induced human glomerular mesangial cell senescence and the protective role of losartan // *Mol. Med. Rep.* — 2011. — **4**, № 2. — P. 256–260.
21. *Ferder L. F., Inserra F., Basso N.* Advances in our understanding of aging: role of the renin-angiotensin system // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2002. — **2**. — P. 189–194.
22. *Ferder L. F., Inserra F., Basso N.* Effects of renin-angiotensin system blockade in the aging kidney // *Exp. Gerontol.* — 2003. — **38**. — P. 237–244.
23. *Ferder L., Inserra F., Romano L. E.* et al. Decreased glomerulosclerosis in aging by angiotensin-converting enzyme inhibitors // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1994. — **5**. — P. 1147–1152.
24. *Gilliam-Davis S., Payne V. S., Kasper S. O.* et al. Long-term AT1 receptor blockade improves metabolic function and provides renoprotection in Fischer-344 rats // *Am. J. Physiol.* — 2007. — **293**. — P. 1327–1333.
25. *Graiani G., Lagrasta C., Migliaccio E.* et al. Genetic deletion of the p66Shc adaptor protein protects from angiotensin II-induced myocardial damage // *Hypertension.* — 2005. — **46**. — P. 433–440.

26. *Griendling K. K., Ushio-Fukai M.* Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signaling // *Regul. Pept.* — 2000. — **91**. — P. 21–27.
27. *Hou D. R., Wang J., Zhou I.* et al. Altered angiotensin-converting enzyme and its effects on the brain in a rat model of Alzheimer disease // *Chin. Med.* — 2008. — **121**, № 22. — P. 2320–2323.
28. *Igase M., Kohara K., Miki T.* The association between hypertension and dementia in the elderly // *Int. J. Hypertens.* — 2012. — doi: 10.1155/2012/320648.
29. *Ishihata A., Katano Y.* Role of angiotensin-II and endothelin-1 receptors in age-related functional changes in rat cardiovascular system // *Ann. NY. Acad. Sci.* — 2006. — **1067**. — P. 173–181.
30. *Jung F. F., Kennefick T. M., Ingelfinger J. R.* et al. Down-Regulation of the intrarenal renin-angiotensin system in the aging rat // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1994. — **5**. — P. 1573–1580.
31. *Kaneko K., Fumoto T., Fukuhara R.* et al. Physiological function of the angiotensin AT1a receptor in bone remodeling // *J. Bone Miner. Res.* — 2011. — **26**, № 12. — P. 2959–2966.
32. *Kasper S. O., Basso N., Kurnjek M. L.* et al. Divergent regulation of circulating and intra-renal renin-angiotensin systems in response to long-term blockade // *Am. J. Nephrol.* — 2005. — **25**. — P. 335–341.
33. *Kimura S., Zhang G. X., Nishiyama A.* et al. Mitochondria-derived reactive oxygen species and vascular MAP kinases: comparison of angiotensin II and diazoxide // *Hypertension.* — 2005. — **45**. — P. 438–444.
34. *Kimura S., Zhang G. X., Nishiyama A.* et al. Role of NAD(P)H oxidase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in cardioprotection of ischemic reperfusion injury by angiotensin II // *Hypertension.* — 2005. — **45**. — P. 860–866.
35. *Kobori H., Nangaku M., Navar L. G.* et al. The intrarenal reninangiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease // *Pharmacol. Rev.* — 2007. — **59**. — P. 251–287.
36. *Labandeira-Garcia J. L., Rodriguez-Pailares J., Villar-Cheda D.* et al. Aging? Angiotensin system and dopaminergic degeneration in the substantia nigra // *Aging Dis.* — 2011. — **2**, № 3. — P. 257–274.
37. *Lockyer P., Schisler J. C., Patterson C.* et al. Minireview: Won't get fooled again: the nonmetabolic roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the heart // *Mol. Endocrinol.* — 2010. — **24**. — P. 1111–1119.
38. *Min L. J., Mogi M., Iway M.* et al. Signaling mechanisms of angiotensin II in regulating vascular senescence // *Ageing Res. Rev.* — 2009. — **8**, № 2. — P. 113–121.
39. *Mollnau H., Wendt M., Szocs K.* et al. Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling // *Circ. Res.* — 2002. — **90**. — P. 58–65.
40. *Negro R.* Endotelium effects of antihypertensive treatment: focus on irbesartan // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2008. — **4**, № 1. — P. 89–101.
41. *Nunn A. V., Bell J., Barter P.* The integration of lipid-sensing and anti-inflammatory effects: how the PPARs play a role in metabolic balance // *Nucl. Recept.* — 2007. — **5**. — P. 1.
42. *Ohrui T.* Alzheimer disease-contribution of renin-angiotensin system to Alzheimer disease progression // *Nihon. Rinsho.* — 2012. — **70**, № 9. — P. 1599–1603.
43. *Onder G., Penninx B. W., Balkrishnan R.* et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study // *Lancet.* — 2002. — **359**, № 9310. — P. 926–930.

44. *Paravicini T. M., Touyz R. M.* Redox signaling in hypertension // *Cardiovasc. Res.* — 2006. — **71**. — P. 247–258.
45. *Pardee K., Reinking J., Krause H.* Nuclear hormone receptors, metabolism, and aging: what goes around comes around. Transcription factors link lipid metabolism and aging-related processes // *Sci. Aging Knowledge Environ.* — 2004. — **47**. — re8.
46. *Piotrkowski B., Fraga C. G., de Cavanagh E. M.* Mitochondrial function and nitric oxide metabolism are modified by enalapril treatment in rat kidney // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2007. — **292**. — P. 1494–1501.
47. *Pueyo M. E., Arnal J. F., Rami J.* et al. Angiotensin II stimulates the production of NO and peroxynitrite in endothelial cells // *Am. J. Physiol.* — 1998. — **274**. — P. 214–220.
48. *Pueyo M. E., Gonzalez W., Nicoletti A.* et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — **20**. — P. 645–651.
49. *Ramachandran A., Levonen A. L., Brookes P. S.* et al. Mitochondria, nitric oxide, and cardiovascular dysfunction // *Free Radic. Biol. Med.* — 2002. — **33**. — P. 1465–1474.
50. *Reckelhoff J. F., Baylis C.* Proximal tubular metalloprotease activity is decreased in the senescent rat kidney // *Life Sci.* — 1992. — **50**. — P. 959–963.
51. *Rohrwasser A., Morgan T., Dillon H. F.* et al. Elements of a paracrine tubular renin-angiotensin system along the entire nephron // *Hypertension.* — 1999. — **34**. — P. 1265–1274.
52. *Santos E. L., de Picoli Souza E. D., de Silva E. D.* et al. Long term treatment with ACE enalapril inhibitor decreases body weight gain and increases life span in rats // *Biochem. Pharmacol.* — 2009. — **78**, № 8. — P. 951–958.
53. *Schiffrin E. L., Amiri F., Benkirane K.* et al. Peroxisome proliferator-activated receptors: vascular and cardiac effects in hypertension // *Hypertension.* — 2003. — **42**. — P. 664–668.
54. *Schrauwen P., Hesselink M. K.* Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in type 2 diabetes // *Diabetes.* — 2004. — **53**. — P. 1412–1417.
55. *Schupp M., Lee L. D., Frost N.* et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity by losartan metabolites // *Hypertension.* — 2006. — **47**. — P. 586–589.
56. *Tanaka T., Yamamoto J., Iwasaki S.* et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — **100**. — P. 15924–15929.
57. *Thompson M. M., Oyama T. T., Kelly F. J.* et al. Activity and responsiveness of the renin-angiotensin system in the aging rat // *Am. J. Physiol.* — 2000. — **279**. — P. 1787–1794.
58. *Touyz R. M.* Reactive oxygen species in vascular biology: role in arterial hypertension // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* — 2003. — **1**. — P. 91–106.
59. *Tuck M. L.* Angiotensin-receptor blocking agents and the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma system // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2005. — **7**. — P. 240–243.
60. *Verdecchia P., Gentile G., Angeli F.* et al. Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin-angiotensin system blockers // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2012. — **6**, № 2. — P. 81–91.
61. *Wallace D. C.* Mitochondrial diseases in man and mouse // *Science.* — 1999. — **283**. — P. 1482–1488.

62. *Widder J. D., Fraccarollo D., Galuppo P. et al.* Attenuation of angiotensin II-induced vascular dysfunction and hypertension by overexpression of Thioredoxin 2 // *Hypertension*. — 2009. — **54**. — P. 338–344.
63. *Zhang H., Li Y., Fan Y. et al.* Klotho is a target gene of PPAR-gamma // *Kidney Int.* — 2008. — **74**. — P. 732–739.

Поступила 22.07.2014

**СТАРІННЯ І РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВА СИСТЕМА
(огляд літератури)**

В. О. Артеменко, Л. М. Єна, П. П. Чаяло

Державна установа "Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України", 04114 Київ

Показано, що традиційні уявлення про роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у фізіології і патології регуляції артеріального тиску, судинного тонуусу, калієво-натрієвого балансу істотно розширилися: встановлено її вплив на запалення, імунітет, оксидативний стрес, пошкодження тканин, апоптоз, фіброз, ангіогенез. РААС має безпосереднє відношення до старіння, формування прискореного його фенотипу, що реалізується в тому числі за рахунок розвитку вікзалежної патології. Експериментальні дослідження свідчать, що фармакологічна блокада РААС, елімінація рецептора АП_{1a} сприяють збільшенню тривалості життя; при цьому механізми реалізації пролонгації багато в чому ідентичні калорійно обмеженому харчуванню. Участь РААС у патогенезі вікзалежної патології не обмежується захворюваннями гіпертензивного і атеросклеротичного генезу, але має безпосереднє відношення до нейро-дегенеративних хвороб (паркінсонізм, хвороба Альцгеймера), старечої остеопенії і саркопенії. У зв'язку з цим маніпуляції, що приводять до зниження активності РААС, можна розглядати як шлях профілактики і лікування вікзалежної патології, а також пролонгування життя.

**AGING AND RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM
(review of literature)**

V. O. Artemenko, L. M. Yena, P. P. Chaialo

State Institution "D. F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine", 04114 Kyiv

Traditional views on the role of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the physiology and pathology of regulation of blood pressure, vascular tone, potassium-sodium balance expanded significantly: established was set its effect on inflammation, immunity, oxidative stress, tissue damage, apoptosis, fibrosis, and

angiogenesis. RAAS has a direct relevance to aging, formation of its accelerated phenotype, realized through the development of age-related pathology. Experimental studies have shown that pharmacological blockade of the RAAS, elimination of ATI_{1a} receptors lead to an increase in lifespan with mechanisms of realization of prolongation being quite similar to those of calorie-restricted diet. RAAS involvement in the pathogenesis of age-dependent pathology is not limited to pathology of hypertensive and atherosclerotic genesis, but also includes neuro-degenerative diseases (Parkinson's, Alzheimer's disease), senile osteopenia and sarcopenia. In this context, manipulation, leading to RAAS blockade, may be considered as a way of life span prolongation, prevention and treatment of age-related pathology.

Сведения об авторах

Отдел клинической и эпидемиологической кардиологии

Л. М. Ена — зав. отделом, д.м.н., профессор (Yena50@mail.ru)

П. П. Чаяло — в.н.с., д.м.н.

В. О. Артеменко — с.н.с., к.м.н.